

О.А. Приходина, Л.А. Алексюшина, О.Ю. Синевич, С.В. Сурикова, Т.Я. Приходина

Областная детская клиническая больница,
г. Омск

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БЕСПИКОВОГО АНАЛОГА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИНСУЛИНА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕВЕМИР (ДЕТЕМИР) У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

У 33 детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа проведен анализ критериев эффективности и безопасности после 3 месяцев лечения новым беспиковым инсулином Левемир (детемир). Выявлено значительное снижение уровня сахара натощак, достоверное уменьшение количества гипогликемий, тенденция уменьшения HbA1c.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет 1 типа, инсулин Левемир (детемир), лечение.

Insulin Levemir was tried on 33 children with type 1 diabetes mellitus. The results are the descent of sugar level on an empty belly, decrease of a number of hypoglycemia, decrease of HbA1c.

Key words: children, type 1 diabetes mellitus, insulin Levemir (detemir), treatment.

Сахарный диабет в детском и подростковом возрасте характеризуется выраженной лабильностью течения, не позволяющей у многих больных добиться стойкой компенсации обменных процессов [1].

Особое место в достижении компенсации сахарного диабета 1 типа (СД 1) занимает поддержание стабильного базального уровня инсулинемии, близкого к физиологическому. Однако у традиционных базальных препаратов инсулина, таких как нейтральный инсулин протамин Хагедорна (НПХ), есть два основных ограничения:

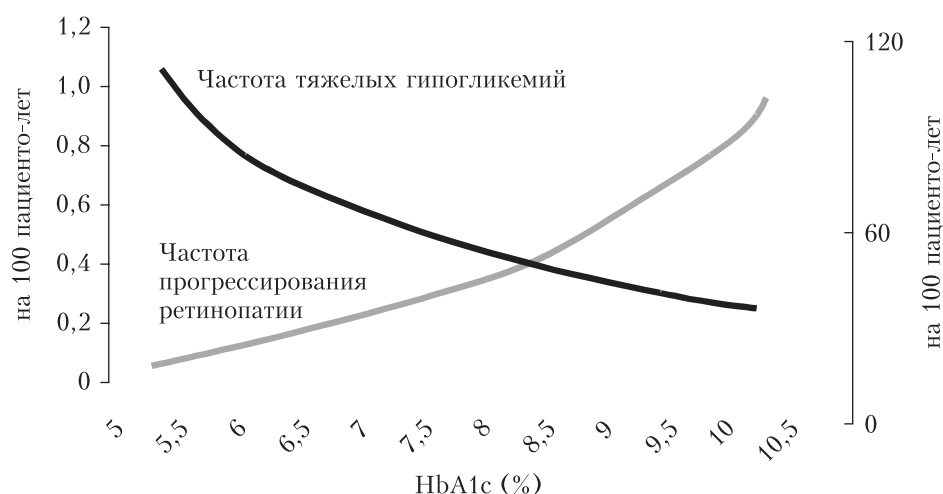
1. Фармакокинетический/динамический профили инсулинов обладают большой вариабельностью от инъекции к инъекции.
2. Фармакокинетический/динамический профили не постоянные, и имеют пики действия.

Важность улучшения контроля гликемии при сахарном диабете была продемонстрирована в ряде широкомасштабных исследований, результаты которых показали, что строгий контроль гликемии снижает частоту и прогрессирование осложнений диабета [2].

Более того, не было выявлено пороговых значений гликемического контроля, ниже которых улучшение контроля не приводило бы к дальнейшему снижению частоты осложнений СД по данным основных исследований с оценкой клинических исходов [3]. Тем не менее, пациенты с СД крайне редко осознают цели достижения хорошего или практически нормального метаболического контроля. Пациенты, находящиеся на инсулинотерапии, часто боятся гипогликемических состояний, которые развиваются в результате всасывания инсулина, превышающего физиологическую потребность, — обычно в тех временных точках, когда снижается всасывание углеводов из потребляемой пищи. Неудивительно, что чем лучше средние показатели контроля гликемии, тем выше риск развития эпизодов гипогликемических состояний (рис. 1).

Более того, прошлый опыт или страх перед гипогликемическими состояниями ограничивает цели, которые пациенты готовы принять. Таким образом, страх развития гипогликемий ассоциируется с плохим метаболическим контролем у пациентов с СД

Рисунок 1
Данные DCCT. Риск стабильного прогрессирования ретинопатии и уровня тяжелых гипогликемий у пациентов, которым проводилась интенсивная терапия (DCCT group. New Engl J Med 1993; 329:977)



[4]. Особенно это правомерно в группе детей и подростков [5].

Применяемые в настоящее время аналоги инсулина позволяют поддерживать концентрацию глюкозы на уровне, близком к нормальному. В частности, быстродействующие аналоги, например, аспарт, более адекватно имитируют нормальный инсулиновый ответ на прием пищи, чем человеческий инсулин короткого действия, что позволяет улучшить контроль после еды [6, 7]. В то же время, короткий период их активности обуславливает слабый эффект между приемами пищи, что нередко заставляет больных повышать дозу базальных инсулинов. Фармакокинетические свойства базальных инсулинов далеки от идеальных, поэтому высказано мнение, что преимущества короткодействующих аналогов нельзя полностью реализовать, пока не будут улучшены характеристики базальных препаратов [8]. В последнее время разработаны аналоги с пролонгированным действием, позволяющие более точно воспроизводить физиологический профиль базальной активности инсулина. К их числу относится Левемир (детемир).

Инсулин Левемир (детемир) — это аналог инсулина пролонгированного действия, растворимый при нейтральных значениях pH. Он является ацилированным производным человеческого инсулина [Lys B29(NE — тетрадеcanoил)дез(B30) человеческого инсулина]. Сочетание повышенной самоассоциации и связывания с альбумином увеличивает длительность действия этого аналога, улучшает всасывание и профиль долгосрочной активности [9, 10]. Результаты нескольких многоцентровых испытаний, в которых разные группы больных получали сходные болюсные препараты инсулина, свидетельствуют о предсказуемом характере гликемического контроля при терапии инсулином Левемир. Уменьшились индивидуальные колебания концентрации глюкозы

в течение суток, число эпизодов гипогликемии, чем при использовании НПХ-инсулина [11, 12, 13, 14].

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения инсулина Левемир у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа.

Критерии эффективности: динамика уровня HbA1c, глюкозы крови натощак.

Критерии безопасности: количество гипогликемий, с подразделением на ночные и дневные, изменения в месте инъекции.

Дизайн исследования: 12-недельное открытое нерандомизированное контролируемое исследование проводилось у 33 больных СД 1 типа в возрасте от 6 до 17 лет, длительностью не менее 1 года. Согласно рекомендациям, Левемир вводился двукратно — в 8-10 утра и через 12 часов в вечернее время. Начальная доза составляла 90-100 % от суммарной суточной дозы пролонгированного инсулина. Титрация дозы Левемира проводилась 1 раз в 2-3 дня с изменением дозы на 1-3 Ед в зависимости от гликемии натощак и в течение суток, с учетом гликемии перед сном. Одновременно проводилась коррекция дозы короткого инсулина.

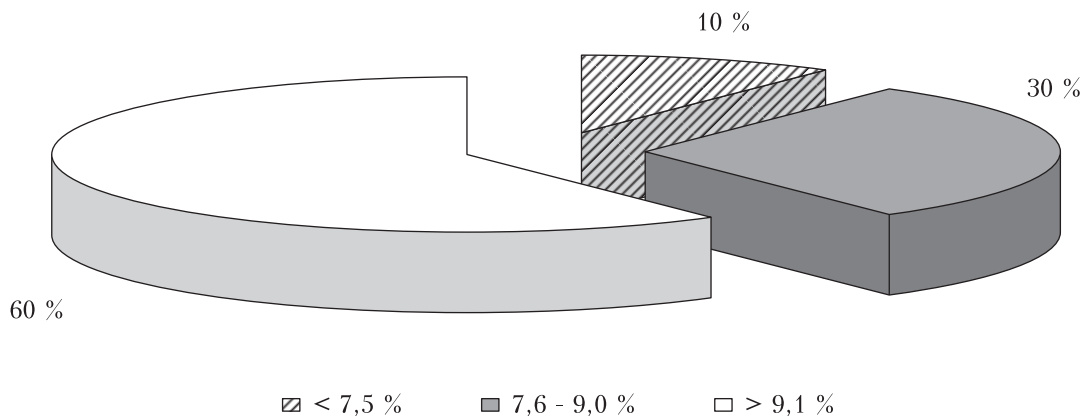
ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 33 пациента: 11 мальчиков и 22 девочки (проводилась оценка антропометрических показателей: рост, вес, ИМТ, стадия пубертатного периода по Tanner). Длительность СД — $4,7 \pm 2,9$ лет (1-13 лет). Средний возраст больных составил $12 \pm 3,7$ лет (6-17 лет).

Лабильное течение заболевания имели 55 % (частые колебания гликемии, сосудистые осложнения). Средний HbA1c до перевода на Левемир составил $9,7 \pm 1,8$ %.

Рисунок 2

Распределение детей с СД 1 типа по HbA1c до начала терапии Левемиром



Распределение пациентов по компенсации углеводного обмена (HbA1c) было проведено в соответствии с критериями, предложенными ISPAD Consensus Guidelines, 2000 (компенсация HbA1c $\leq 7,5$ %; субкомпенсация HbA1c 7,6-9 %; декомпенсация HbA1c $> 9,1$ %) (рис. 2).

В 24 % случаев (8 пациентов) имела 6-часовая инъекция Новорапида, от 1 до 3 Ед. Средняя суточная доза до перевода на Левемир составила 1 Ед/кг: Протафан – $19 \pm 9,1$ Ед, Новорапид – $21 \pm 8,9$ Ед.

Все больные проводили самоконтроль в стандартных точках и прилагали дневник за последние 4 недели до перевода на Левемир. Дети были переведены на 2 инъекции Левемира в сутки. Перевод осуществлялся в условиях эндокринологического отделения ГУЗО ООДКБ с проведением 7-точечных гликемических профилей. На протяжении 3 месяцев продолжалось ведение дневника контроля с обязательным фиксированием глюкозы плазмы натощак.

Уровень HbA1c определяли до перевода на Левемир и через 3 месяца. Больные фиксировали все неблагоприятные явления за период исследования, а также случаи гипогликемий. Гипогликемии подразделялись на тяжелые (требующие посторонней помощи), легкие, проявляющиеся только в форме отдельных симптомов $< 4,5$ ммоль/л. Под ночными гипогликемиями понимали все те, которые случались после вечерней инъекции Левемира до утренней инъекции инсулина.

Для анализа эффективности и безопасности препарата были использованы следующие статистические методы:

- Дисперсионный анализ повторных изменений ANOVA был применен для анализа переменных эффективности – величин глюкозы крови натощак и уровней HbA1c на различных визитах.
- Переменные проверялись на гомогенность вариации с использованием Levene's test.
- В случае несоответствия, непараметрическим критерием Фридмана множественных сравнений.
- Все статистические тесты были двусторонние при уровне значимости 0,05.

- Описательная статистика для величины HbA1c и величины глюкозы крови была представлена в виде точечных характеристик: среднее арифметическое значение, стандартное отклонение.
- Дозы инсулина описывались медианами.
- Для основных параметров эффекта был определен доверительный интервал.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За 3 месяца произошло статистически значимое увеличение дозы пролонгированного инсулина с $19 \pm 9,1$ Ед до 25 ± 12 Ед ($p < 0,001$).

Доза Новорапида за контрольный период практически не изменилась и составила $21 \pm 8,9$ Ед и $20 \pm 7,7$ Ед, соответственно (рис. 3). Дополнительной инъекции новорапида в 6 утра через 3 месяца после перевода на Левемир не было ни у одного пациента.

До перевода на Левемир HbA1c в общей группе составил $9,7 \pm 1,8$ %, через 3 месяца он незначительно снизился, до $9,2 \pm 1,9$ %. Но в группах произошло перераспределение по HbA1c, имевшийся исходно и через 3 месяца лечения Левемиром, данные представлены в таблице.

Через 3 месяца лечения Левемиром гликемия натощак снизилась с $10,6 \pm 2,8$ ммоль/л до $7,9 \pm 1,9$ ммоль/л ($p < 0,001$).

При сравнении количества эпизодов гипогликемий при применении Протафана и Левемира за 1 месяц доказано значительное снижение риска низкого уровня сахара, особенно в ночное время ($p < 0,01$).

Реакции в местах инъекций встретились у 5 пациентов в виде покраснения, припухлости и зуда. Они носили кратковременный характер и исчезали при продолжении лечения.

ВЫВОДЫ:

1. Использование инсулина Левемир у детей и подростков привело к достоверному снижению гликемии в ранние утренние часы.

Рисунок 3

Изменение дозы инсулинов после перевода на Левемир

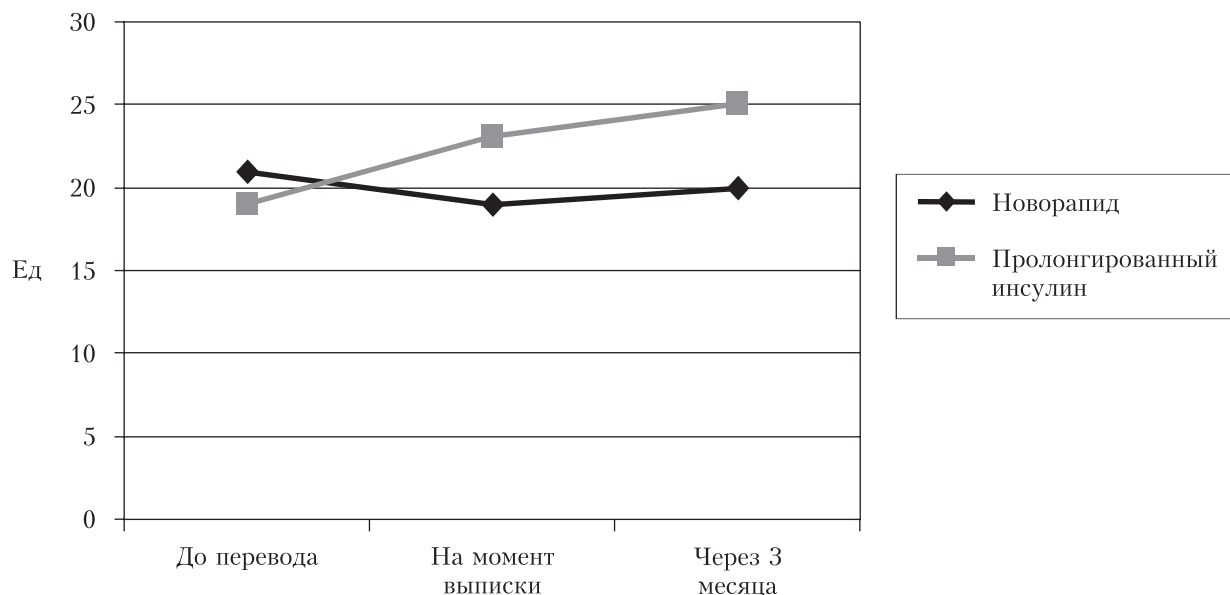


Таблица
Распределение детей по уровню HbA1c
до и после 3 месяцев лечения Левемиром

HbA1c, %	Исходно	Через 3 месяца
≤ 7,5	10	18
7,6-9,0	30	40
> 9,1	60	42

2. За 3 месяца не произошло статистически значимого снижения HbA1c.
3. После перевода на инсулин Левемир увеличилась суммарная доза инсулина, в основном за счет базового.
4. Значительно уменьшилось количество случаев гипогликемий, особенно в ночное время.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Сахарный диабет у детей и подростков /Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. – М., 2002.
2. The Diabetes Control and Complication Trial Group. Advers events and their association with treatment regimen in Diabetes Control and Complications Trial //Diabetes Care. – 1995. – N 18. – P. 1415-1427.
3. De Leeuw, I. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin /De Leeuw I., Vague P., Selam J.L. //Diabetes Obes. Metab. – 2005. – Jan, N 7(1). – P. 73-82.
4. DCCT Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long – term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial //Diabetes. – 1996. – N 45. – P. 1289-1298.
5. Fear of hypoglycemia in the parents of children and adolescents with diabetes: maladaptive or healthy response? /Marrero D.G., Guare J.C., Vandrgriff J.L., Fineberg N.S. //Diabetes Educ. – 1997. – N 23. – P. 281-286.
6. Mealtime Treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus /Anderson J. et al. //Arch. Intern. Med. – 1997. – N 157. – P. 1249-1255.
7. Basrir, E. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c /Basrir E. //Diabetes care. – 2000. – N 23. – P. 1236-1241.
8. Gail, J. Living with Diabetes /Gail J., Mitchell R.N. //Diabetes care. – 1998. – N 22(1). – P. 30-37.
9. Barnett, A.H. A review of basal insulins /Barnett A.H. //Diabet Med. – 2004. – Sep., N 21(9). – P. 1057.
10. Goldman-Levine, J.D. Insulin detemir – a new basal insulin analog /Goldman-Levine J.D., Lee K.W. //Ann Pharmacother. – 2005. – Mar., N 39(3). – P. 502-507.
11. De Leeuw, I. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin /De Leeuw I., Vague P., Selam J.L. //Diabetes Obes. Metab. – 2005. – Jan., N 7(1). – P. 73-82.
12. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin /Hermansen K., Madsbad S., Perrild H. et al. //Diabetes Care. – 2001. – N 24. – P. 296-301.
13. Duration of action, pharmacodynamic profile and between-subject variability of insulin detemir in subjects with type 1 diabetes /Pieber Tr., Plank J., Goerzer E. et al. //Diabetologia. – 2002. – N 45 [Suppl 2]. – P. A254 (Abstract).
14. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk hypoglycaemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart /Vague P., Selam J-L., Skeie S. et al. //Diabetes Care. – 2003. – N 26. – P. 590-596.

* * *